

File 351:Derwent WPI 1963-2003/UD,UM &UP=200321

Set Items Description

-----  
S1 1 PN=JP 2502822  
t s1/3,pi,fd,ab

1/3,PI,FD,AB/1  
007658764

WPI Acc No: 1988-292696/198841

Related WPI Acc No: 1991-222234

XRAM Acc No: C88-129773

Topical aq. non-crystalline minoxidil compsn. - which does not revert to crystalline form on application for treatment of male pattern baldness

Patent Assignee: LIPOSOME TECHNOLOGY INC (LIPO-N)

Inventor: QUINN Y P; USTER P S

Number of Countries: 016 Number of Patents: 007

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 8807362	A	19881006	WO 88US995	A	19880328	198841 B
AU 8815995	A	19881102				198904
US 4828837	A	19890509	US 8732512	A	19870330	198922
NO 8903584	A	19891023				198948
EP 352293	A	19900131	EP 88903652	A	19880328	199005
<u>JP 2502822</u>	W	19900906	JP 88503260	A	19880328	199042
EP 352293	A4	19910320	EP 88903652	A	19880000	199515

Priority Applications (No Type Date): US 8732512 A 19870330

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

WO 8807362	A	E	52		
------------	---	---	----	--	--

Designated States (National): AU DK JP NO

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

US 4828837	A	21			
------------	---	----	--	--	--

EP 352293	A	E			
-----------	---	---	--	--	--

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Abstract (Basic): WO 8807362 A

Non-crystalline minoxidil compsn. comprises minoxidil complexed with an amphipathic cpd. of pK less than 5, contg. a single lipophilic chain and a sulphate, sulphonate, phosphate, or phosphonate polar head gp. Also claimed is a non-crystalline minoxidil compsn. in which minoxidil is (a) present at 1-5 wt.%; (b) complexed with an amphipathic cpd. of pK less than 5 in a molar ratio of less than or equal to 1:1; (c) dispersed in non-crystalline form in an aq. or lipophilic solvent; and (d) maintained in non-crystalline form for several hrs. after applicn. to the skin.

USE/ADVANTAGE - Minoxidil, which stimulates new hair growth in male pattern baldness, is poorly soluble in water and has been formulated in ethanol based ointments. When applied to the skin the ethanol evaporates and the minoxidil reverts to an insol. crystalline form. The claimed compsn. overcomes this problem and gives enhanced transdermal penetration of the drug.

Abstract (Equivalent): US 4828837 A

Pharmaceutical compsn. comprises 2,6-diamino-4-pyrimidine-1 oxide ('Minoxidil') as the active component, complexed with an amphipathic cpd. (pK less than about 5) which has a single lipophilic chain and a sulphate, sulphonate, phosphate, or phosphonate end gp., dispersed with the usual carriers and opt. additives, at pH 4-6. Pref. amphipathic cpds. are sulphosuccinic hemiesters, and disodium alkylphosphonates or O-alkyl phosphates.

USE - The prods. are oral antihypertensives and external hair stimulants.

## ② 公表特許公報(A)

平2-502822

④ 公表 平成2年(1990)9月6日

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内登録番号

審査請求 未請求

A 61 K 7/08

ADA

8314-4C

予備審査請求 有

部門(区分) 31(2)

(全 115 頁)

⑥ 発明の名称 非結晶性ミノキシジル組成物およびその投与方法

⑦ 特 願 昭63-503260

⑧ 優先文提出日 平1(1989)9月29日

⑨ 出 願 昭63(1989)3月28日

⑩ 国際出願 PCT/US88/00995

⑪ 国際公開番号 WO88/07362

⑫ 国際公開日 昭63(1988)10月6日

優先権主張 ⑬ 1987年3月30日 ⑭ 米国(US) ⑮ 032,512

⑯ 発 明 者 ワスター, ボール ステイブ アメリカ合衆国 カリフォルニア 94303 バロ アルト, ウィアレ  
ン ウェイ 833⑰ 発 明 者 クイン, ヨランダ プラトン アメリカ合衆国 カリフォルニア 94015 デリー シティ, ラー  
チメント ドライブ 631⑱ 出 願 人 リボソーム テクノロジー, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 94025 メンロ パーク, ハミ  
ルトン コート 1050

⑲ 代 理 人 弁理士 山本 秀策

⑳ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), DK, FR(広域特許), GB(広域  
特許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), NO, SE(広域特許)

## 請求の範囲

1. pH値が約5より小さく、単一の脂質親和性基状部分と、スルフェート基、スルホネート基、ホスフェート基、およびホスホネート基から選択される極性基を持つ脂質とを有する両親媒性化合物と複合体を形成したミノキシジルを含有する非結晶性ミノキシジル組成物。

2. 両親媒性化合物とミノキシジルとのモル比が少なくとも約1:1であり、pHが約4〜6である、請求の範囲第1項に記載の組成物。

3. 両親媒性化合物であるエステルが、スルホコハク酸ヘミエステル類、アルキルホスホネート類、およびアルキルホスフェートエステル類からなる群から選択される、請求の範囲第1項に記載の組成物。

4. 有機酸のモノアルキルエステルがエトキシ化スルホコハク酸ヘミエステルである、請求の範囲第3項に記載の組成物。

5. リン脂質類をさらに含有し、リン脂質とミノキシジルとのモル比が約1:1と4:1との間である、請求の範囲第1項に記載の組成物。

6. ミノキシジルおよび両親媒性化合物が非結晶形でクロロフルオロカーボン溶液中に分散している、請求の範囲第1項に記載の組成物。

7. 実質的に単分子形態のミノキシジルを含有するライソームの形態を調製するのに使用されるミノキシジル組成物

であって、

さらにリン脂質を含有し、リン脂質とミノキシジルとのモル比が約1:1と4:1との間であり、

水性媒体中でライソームが形成されるような条件下で水性媒体中に注入される、請求の範囲第6項に記載の組成物。

8. さらに油相成分と界面活性剤成分とを含有し、ミクロエマルジョンである、請求の範囲第1項に記載の組成物。

9. ミノキシジルを外用薬の形態で局所的に投与するのに使用されるミノキシジル組成物であって、

さらに少なくとも約60重量%の水を含有し、ミノキシジルが約1〜5重量%の濃度で存在している、請求の範囲第1項に記載の組成物。

10. さらにリン脂質類を含有し、リン脂質とミノキシジルとのモル比が約1:1と4:1との間である、請求の範囲第9項に記載の組成物。

11. さらに油相成分と界面活性剤成分とを含有し、ミノキシジルがミクロエマルジョンの形態で存在する、請求の範囲第9項に記載の組成物。

12. 皮膚に塗布した後、少なくとも数時間は非結晶性のままで存在する非結晶形態のミノキシジルを、局所的に投与する方法であって、

pH値が約5より小さく、単一の脂質親和性基状部分と、スルフェート基、スルホネート基、ホスフェート基、およびホスホネート基から選択される極性基を持つ脂質とを有する両親

両親油性化合物とミノキシジルとの混合物を形成させることを包含する、投与方法。

13. 両親油性化合物が、スルホコハク酸ヘキステル類、アルキルホスホネート類、およびアルキルホスフェートエステルからなる群から選択される、請求の範囲第12項に記載の投与方法。

14. ミノキシジルを外用剤の形態で投与するのに使用される投与方法であって、ミノキシジルと両親油性化合物とを水性媒体中で配合して、ミノキシジルの最終濃度を1〜5重量%とし、かつ水の最終濃度を少なくとも約60重量%とすることをさらに包含する、請求の範囲第12項に記載の投与方法。

15. ミノキシジルを噴霧形態で投与するのに使用される投与方法であって、

ミノキシジルと両親油性化合物とをフルオロクロロカーボン溶液中に分散させること。

および得られた混合物を収容するバルブ付容器から該混合物を加圧下で噴霧することとをさらに包含する、請求の範囲第12項に記載の投与方法。

16. リン脂質とミノキシジルとのモル比が約1:1と4:1との間となるように、リン脂質を前記混合物に添加して、リボソーム・ミノキシジル複合体を調製することを包含する、請求の範囲第12項に記載の投与方法

17. 混合物を形成する前記工程が、

まず、油相成分と、界面活性剤成分と、両親油性化合物成

分とを含有する安定な油中水型のマイクロエマルジョンを形成すること、および

次いで、ミノキシジルを該マイクロエマルジョンに添加して、ミノキシジルの最終濃度を約2〜7重量%とすることとを包含する、請求の範囲第12項に記載の投与方法。

18. ミノキシジルを油中水型のマイクロエマルジョンに添加した後、水中油型のマイクロエマルジョンが形成するまで水を添加することをさらに包含する、請求の範囲第17項に記載の投与方法。

## 明 細 書

非結晶性ミノキシジル組成物およびその投与方法

### 1. 発明の分野

本発明は、局所的に投与されるミノキシジル組成物に関し、特に噴霧または外用剤の形態で投与し得る非結晶性の組成物に関する。

### 2. 発明の背景

ミノキシジルは、血圧を低下させる高血圧症の治療において、経口的な形態で用いられている血管拡張剤である。ごく最近、男性型の脱毛症に対して局所的に投与された場合、この薬剤が新しい毛髪の成長を刺激することが知られている。この薬剤の局所的投与形態に関する初期の臨床的研究によれば、男性型の脱毛症の好転は若い男性および最近はげ始めた男性に最も有利であるが、かなりの割合の老人男性および/または長期間にわたって禿頭症であった男性においても新しい毛髪の成長が認められる。

薬剤自体はジベリジニルピリミジン化合物であり、水にあまり溶解せず、またクロロホルムのように水と混和しにくいほとんどの有機溶媒にもあまり溶解しない。従来、ミノキシジルは、局所的に使用するために、エタノール、プロピレングリコール、および水を含有するエタノールベースの外用薬用溶剤を用いて処方されてきた。この薬剤の純粋なプロピレングリコールへの溶解度は、約1〜3重量%であり、エタノール/プロピレングリコール/水系溶剤への溶解度は、わず

か約2%である。このようなミノキシジル処方物の欠点は、皮膚に塗布された場合に、エタノール蒸気が蒸発するにつれて、ミノキシジルが不溶性の結晶形に戻るという傾向があることである。この薬剤の結晶化する傾向あるいは他の因子のために、皮膚によるミノキシジル処方物の吸収は比較的効果的ではない。エタノール/プロピレングリコール/水系溶剤における薬剤の溶解度には限界があるという制限もある。さらに、この処方物を皮膚に塗布した場合、エタノールが高濃度になると、多数の使用者に不快感をもたらすような刺激性のあるプロピレングリコール/水系の残留物が残る。この薬剤は水への溶解が不十分であり、脂質親和性溶媒（例えば、クロロホルム）にも不溶性である。従って、従来、主として水ベースの処方物または注射剤の処方物は得られなかった。

欧州特許出願第177,223号には、リボソームによるミノキシジル組成物が開示されている。この組成物では、ミノキシジルは次の(a)および(b)の状態で存在している：(a)脂質小胞に封入されているか、あるいはリボソーム脂質膜の水相または脂質相中において、おそらく過飽和の溶液状態；および(b)脂質小胞の内側および外側の両方で、溶解された結晶（固体）状態。この組成物の好ましい実施形態は、飽和したホスファチジルコリン(PC)（例えば、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)）と、コレステロールと、ミノキシジルとを含有するミノキシジル脂質膜を、エタノール/プロピレングリコールおよび水の中にミノキシジルを含有する水溶液で水和

することによって形成される。ミノキシジルは、最終的な重量濃度が約1.2～3%の間で存在する。この組成物は、約1～15μまでの間の粒々のサイズのリボソームと、ミノキシジルの結晶とを含有することが見出された。この処方物は、皮膚に局所的に塗布した場合に、表皮による薬剤の吸収を増大させることが報告されているが、薬剤が主として結晶の形で皮膚に塗布されるという点で、上記のリボソームによる処方物と同様の利便がある。

### 3. 発明の要旨

本発明のある一面的な目的は、水ベースまたは脂質親和性増強からなる溶液中に処方し得る非結晶性のミノキシジル組成物を提供することにある。

本発明の他の目的は、薬剤の経皮透過性を高めるような処方物を提供することにある。

本発明は次のような非結晶性ミノキシジル組成物を包含する。この組成物において、ミノキシジルは約5より小さいpH値を有する両親媒性化合物と複合体を形成している。この両親媒性化合物は、脂質親和性の単一成分と、スルフェート、スルホネート、ホスフェート、またはホスホネートの遊離酸から選択される極性の頭部とを有する。ミノキシジルに対する両親媒性化合物のモル比は少なくとも約1:1であり、この組成物のpHは好ましくは約4～6の間である。好ましい両親媒性化合物には、スルホコハク酸ヘミエステル類と、アルキルホスホネート類と、ホスフェートエステル類とが含まれる。

で分散している。上記処方物は、典型的には、1～6%のミノキシジルと、少なくとも同等重量の両親媒性化合物と、約60～90%の間の水とを含有する。リボソーム処方物では、小胞形成助剤は脂質とミノキシジルとの重量比が約1:1と4:1との間で存在する。ここで、薬剤に対する脂質の割合が高いほど、ミノキシジルの経皮吸収は減少する。

より一般的には、上記組成物には次のような非結晶性ミノキシジル組成物が包含される。この非結晶性ミノキシジル組成物において、ミノキシジルは、(a)約1～6%の重量濃度で存在し；(b)pH値が約5より小さい両親媒性化合物と複合体を形成し（両親媒性化合物とミノキシジルとのモル比は少なくとも約1:1である）；(c)水性または脂質親和性の増強剤中に分散しており；そして(4)皮膚に塗布後、少なくとも数時間は非結晶形のままで存在する。両親媒性化合物は、薬剤の経皮的吸収を促進するものが好ましい。

さらに本発明の一部を形成するのは、皮膚への塗布後、少なくとも数時間は非結晶形のままで存在する実質的に非結晶の形態でミノキシジルを局所的に投与する方法である。この方法は、pH値が約5より小さい両親媒性化合物とミノキシジルとの複合体を形成する工程を包含する。この両親媒性化合物は、脂質親和性の単一成分と、スルフェート、スルホネート、ホスフェート、ホスホネートの遊離酸から選択される極性の頭部とを有する。特定の処方物および上記の複合体を皮膚に投与する方法は、上に述べたとおりである。

スルホコハク酸ヘミエステル類の例としては、エトキシ化スルホコハク酸ヘミエステル類（例えば、ラウレス(isereth)、ラウリル、またはオレオミドポリエチレングリコールスルホスクシネート）が挙げられる。

ある実施態様では、上記組成物は、ミノキシジル/リボソーム複合体を形成する小胞形成助剤（例えば、PC）を含有するように処方される。この小胞形成助剤は、好ましくは脂質とミノキシジルとのモル比が約1:1と4:1との間で含有されている。

他の実施態様では、上記組成物は界面活性剤成分を含有するように処方され、エマルジョンまたは安定なマイクロエマルジョン/ミノキシジル組成物を形成する。ミノキシジル/両親媒性化合物の複合体もミセル分散体に処方され得る。

上記ミノキシジル組成物は、噴霧または外用薬の形態のいずれかで投与され得る。便利な噴霧処方物には、クロロフルオロカーボン噴霧溶媒中に分散したミノキシジル/エステル複合体が包含される。PCのようなリン脂質は、薬剤が溶液中で過分子分散を達成するように添加され得る。ミノキシジルの噴霧処方物は、目的とする局所的な領域に向けて噴霧され、（増強が促進することによって）皮膚上に非結晶性ミノキシジル組成物が残る。

クリーム状や軟膏状の処方物では、上記のミノキシジル組成物は、塗布されたリボソーム粒子または脂質-エマルジョン粒子の存在下または非存在下で、水性媒体中に非結晶形に

本発明のこれらの目的および他の目的そして特徴は、以下に述べる発明の詳細な説明を添付の図面と共に読むと、より一層明らかとなる。

### 4. 図面の簡単な説明

第1図は、ミノキシジルの分子構造(1a)、およびいくつかの両親媒性化合物(1b-1d)（これらは水性および脂質性溶媒、そして製剤中へのミノキシジルの可溶化を促進し、薬剤の経皮吸収性を高める）の構造を示す。

第2図は、ミノキシジル吸収の可溶化を促進するが、薬剤の皮膚透過性を高めない、いくつかの両親媒性化合物の分子構造を示す。

第3図は、20%ラウレススルホスクシネート混合物における、pHに対するミノキシジル溶解度の変化を示すプロットである。

第4図は、pH5.0の混合物におけるラウレススルホスクシネートの濃度増加に伴うミノキシジル溶解度の増加を示すプロットである。

第5図は、24時間わたる経皮吸収曲線を示す（対照（白抜き四角）、5%ミノキシジル/スルホスクシネート（白抜き菱形）、2%ミノキシジル/スルホスクシネート（×印）、2%ミノキシジル/クロロコール酸塩（白抜き三角））。

第6図は、経皮吸収量曲線を示す（対照（白抜き四角）、1%ミノキシジル/リン酸モノエステル組成物（×印））。

第7図は、ラウリルスルホスクシネート/PCリボソーム組

## 発明の要約

## 1. 水性媒体中のモノキシジル組成物

本発明のモノキシジル組成物は、両親媒性化合物の溶解剤とモノキシジルとの混合物を形成することによって調製される。両親媒性化合物は、水性および脂質親和性の両方の特性の中でモノキシジルを可溶化するように作用する。非潤滑な化合物は、さらに、経皮的な薬剤の吸収を高める。この調剤では、本発明に用いられる両親媒性化合物、ならびに軟膏状やクリーム状の処方物に通じた水性性モノキシジル組成物の調製方法について説明する。

## A. 両親媒性化合物

第1図はモノキシジルの分子構造を示す(1a)。ジベリジニルピリジンジアミン化合物は、アルコールには比較的可溶であるが、水にはあまり溶解せず(約0.2~0.3%)。特にクロロホルムには不溶である。

この図には、さらに、いくつかの特定の種類のおよび一般的な種類の両親媒性化合物の分子構造が示されている。これらの両親媒性化合物は、水性および脂質親和性の両方の特性における薬剤の可溶化を促進し、そして本発明の重要な特徴により、経皮的な薬剤の吸収を高める。この特長に属する両親媒性化合物は、(a)脂質親和性の単一鎖部分と、スルファート、スルホネート、ホスフェート、またはホスホネートの遊離基から導出される親水性を持つ部分とによって特徴付けられる。この化合物のpH値は高々約5.0である。この図には、次のよ

成物の経皮吸収曲線を示す(2%モノキシジルを含有(×印)、5%モノキシジルを含有する(白抜きひし形)、1%モノキシジル/コレステロールエステル組成物(白抜き三角)、対照組成物(白抜き四角))。

第8図は、下記の処方物の経皮吸収曲線を示す(2%モノキシジル/オレアミド-PEG-2/PCサボソーム処方物(白抜きひし形)、2%ラウリル硫酸ナトリウム/PCサボソーム(×印)、および対照処方物(白抜き四角))。

第9図は、次の各処方物の経皮吸収曲線を示す(2%モノキシジル/lipoPL/PL組成物(×印)、2%モノキシジル/PL組成物(白抜きひし形)、および対照処方物(白抜き四角))。

(以下省略)

うな化合物例が示されている：ラウレスルホスチネートヘミエステル(1b)およびラウリル硫酸ナトリウム(1c)（スルホスチネートヘミエステル類の代表例）；リゾホスファチジン酸(1d)およびモノアルキルホスフェートエステル類（例えば、Croscopolol H3(1e)）；モノアルキルホスホネート類(1f)；モノアルキルスルファートエステル類(1g)；モノアルキルスルホネート類(1h)；およびオレアミド-PEG-2・スルホスチネート(1i)（アミド結合した両親媒性化合物の代表例）。

第1図に示される化合物から明らかなように、脂質親和性の部分は、特定の炭化水素鎖であるか、あるいはエーテル結合または他の環結合（例えば、内部エステル結合または内部アミド結合）を有し得る。これらの類、すなわち脂質親和性部分は、好ましくは少なくとも約6~8個の炭素原子を有し、典型的には少なくとも約12個の原子からなる鎖を有する。これらの類は、第1図に示された種々の化合物のように、エステル、エーテル、チオエーテル、アミド、または他の安定な結合を介して、脂質親和性部分の基に結合され得る。

ここで、調べられた両親媒性化合物の第2の部分、水性媒体中にモノキシジルを溶解できるが、モノキシジルの経皮的な吸収を高めることができない。この特長に属するいくつかの化合物は、酸性の小胞形成剤であって、典型的には帯電したホスフェートまたはスルファートの遊離基からなる部分を有し、pH値が約5より小さく、そしてジアルキル、ジアル

キル、またはステロールの脂質親和性部分を有する。化合物例としては、ホスファチジルグリセロール(PG)、ホスファチジイノシトール(PI)、およびホスファチジン酸(PIA)のような空に帯電したリン脂質類；セチルホスフェートのようなジアルキルホスフェート化合物類；そしてコレステロールスルファートおよびタウロコール酸のようなステロール類誘導体の遊離基形式のものが挙げられる。他のホスフェート、ホスホネート、スルファート、およびスルホネート誘導（エステル結合、エーテル結合、またはアミド結合を介して、2つまたはそれ以上の脂質親和性部分または1つのステロール基を有する）も、この一般的な部類に属する。この部類の代表例を第2図に示す。これらは、タウロコール酸(2a)、コレステロールスルファート(2b)、ホスファチジン酸(2c)、およびホスファチジルグリセロール(2d)である。

## B. モノキシジル組成物の調製

両親媒性化合物の主要な性質によって、両親媒性化合物によるモノキシジルの最適な可溶化は、約5またはそれ以下のpH値で起こる。このようなpH値では、この化合物の大部分は遊離基の形で存在している。モノキシジルの溶解度(pH依存性)は、ラウレスルホスチネート(第2図aの化合物)の20重量%溶液の場合について、第3図に示されている。pH値が7.0と約5.0の間では、モノキシジルの溶解度は約1.5%からほぼ8%まで増大する。pH値が約4.5を下まわると、ほとんど改善がみられない。たいいての目的では、pH値は約

5が好ましい。このpH値では、良好な溶解度を得られ、生理学的なpH値を下まわると起こり得る皮膚の刺激が最小限に抑えられるからである。

上記の組成物を調製する好ましい方法では、両親媒性化合物の一部が遊離態の形態に反応され、次いで所望のpH値（例えば、pH 5.0）まで、この化合物の金属塩形態のものを用いて「調整」される。この手順は実施例1で説明されている。実施例1では、最終的なpH値が5である20重量%ラウレスルホスクレネート溶液の調製について述べる。ここでは、この化合物の二ナトリウム塩を、カチオン交換樹脂に通過させることによって遊離態に変換する。この遊離態を二ナトリウム塩と約1:3の割合で混合すると、モノキシジルの可溶性に通じたpH5.0の溶液が得られる。遊離成分および塩成分が、選択されたpH値で、この溶液を効果的に中和し、さらに緩衝成分を必要としないことは明らかである。

あるいは、この化合物を遊離態の形態に変換するか、あるいは遊離態の形態で供給し、次いで適当な緩衝剤（例えば、NaOH）を用いて、選択されたpH値に調整してもよい。別の手段では、両親媒性化合物を含有する分散体が、モノキシジルと複合体を形成する前に、典型的にはpH1〜2にまで酸性化される。所望の複合体を形成した後、この分散体は、適当なpH値（典型的には、pH4〜6）にまで逆滴定される。

水性処方物におけるモノキシジルの最適な可溶性には、モノキシジルに対する両親媒性化合物のモル濃度が少なくとも

約1:1であることが必要であり、1:1と1:5との間のモル比が典型的である。第4図に、pH5.0の水溶液中に於ける両親媒性化合物の濃度が增大するにつれて、モノキシジルの溶解度が增大することを示している。

この図からわかるように、約5重量%までのモノキシジル溶解度は両親媒性化合物の最大濃度で達成された。

モノキシジル組成物は、好ましくは、上記のように所望のpH値および両親媒性化合物濃度で調整された両親媒性化合物の水溶液に溶解したモノキシジルを添加することによって形成される。典型的には、この溶液を約50℃にまで加熱し、攪拌しながらモノキシジルを徐々に添加する。モノキシジルが完全に溶解したら、この溶液を冷却し、必要であればpHを調整する。一推定の方法は以下の実施例に示されている。ラウレスルホスクレネート/モノキシジル組成物の調製に関しては実施例1および2；Crodatos<sup>®</sup>/モノキシジル組成物の調製に関しては実施例5；そして、タウロコール酸/モノキシジル組成物の調製に関しては実施例6に示されている。これらの組成物は、すべて透明な水溶液となった。

上述したように、本発明の組成物は、實質的に非結晶性または単分子分散あるいは溶解した形態のモノキシジルを含有する。これらの用語は、ここでは、モノキシジル組成物が結晶性のモノキシジルを實質的に含有しないことを示すように定義される。このことは、例えば顕微鏡観察で調べることによって判断される。モノキシジルは、ミクロ分散体（例えば、

ミセルまたはマイクロエマルジョンの形）で存在するか、および/または薬剤/両親媒性化合物の二成分からなる溶解性分子複合体として存在し得ることは明らかである。従って、この組成物を調製する際には、薬剤が完全に可溶化していることは、結晶または微結晶の形の薬剤が存在しないことから判断される。

上記組成物は、可溶性成分または緩衝成分をさらに含有する。この追加成分には、例えば、金属チレート化剤、保存剤、および/または局所的に授与される軟膏状やクリーム状の処方物を処方するのに用いられるような従来の脂質、乳化剤、またはゲル化剤がある。金属チレート化剤の例としては、EDTAおよびDTTAが挙げられる。保存剤の例としては、プロピルパラベン、パラベンおよびメチルパラベンが挙げられる。クリーム状や軟膏状の組成物を処方するのに適した薬剤は周知のとおりである。

モノキシジルを局所的に授与するための水性組成物の使用、および各部位の両親媒性化合物を含有する組成物の経皮的吸収性については、以下の第IV節で考査する。

## B. 経皮吸収性組成中のモノキシジル組成物

本発明の他の重要な局面によれば、水性媒体における薬剤の可溶性を促進する上記の両親媒性化合物は、他の方法では事実上溶解しない脂質親和性塩（例えば、クロロホルム）においても可溶性を促進する。

脂質親和性溶液中のモノキシジル組成物を調製するのに用

いられる両親媒性化合物は、上述のように、遊離態で供給されるか、あるいはカチオン交換樹脂で処理することによって遊離態に変換され得る。しかしながら、典型的に、この化合物が塩の形で供給される場合には、実施例7で詳述されるBligh-Byer抽出法のように、酸性化された二相抽出混合物の有機相層相中へ溶解抽出することによって、この化合物は最も容易く遊離態に変換される。この実施例では、両親媒性化合物を、酸性化されたクロロホルム/メタノール/水混合物中で溶解し、下層のクロロホルム相から遊離態の形態で抽出する。脂質親和性媒体中に両親媒性化合物を遊離態の形態で（例えば、Bligh-Byer抽出法で得られた下層抽出物のように）含有する溶液を、乾燥したモノキシジルと混合することにより、溶液中にモノキシジルの非結晶性分散体が形成される。多くの両親媒性化合物（例えば、実施例7〜11で説明する化合物）について、蒸気しない形態で薬剤を分散させるには、実施例7〜9で説明されるように小胞形成脂質（例えば、PC）を添加するか、あるいは実施例10および11で説明されるようなエマルジョン形成剤を添加することが必要である。また、この組成物が、以下の第IV節で説明されるように、分子的に分散したモノキシジルのリポソームまたはエマルジョンを形成するのに用いられる場合には、小胞形成脂質またはエマルジョン形成脂質が溶液に添加される。両親媒性化合物を含有する脂質親和性溶液におけるモノキシジルの可溶性は、補助溶媒（例えば、アルコールまたはグリコール）

を、脂質類和性母核中のミノキシジルと両親脂性化合物との混合物に添加することによって達成される。

ミノキシジル/両親脂和性母核の混合物を投与するある方法は、自動推進式の噴霧器システムから噴霧形態で両剤を供給することである。この場合、ミノキシジルと、両親脂性化合物と、そして必要であれば、小胞形成剤またはエマルジョン形成剤とが、フレオン、すなわちクロロフルオロカーボン溶媒に溶解される。散霧剤のフルオロクロロカーボン噴霧剤が、用いられるか、あるいは自動式の噴霧装置に対して変更されている。代表的な母核例としては、「フルオン11」( $\text{CCl}_3\text{F}$ )、「フルオン12」( $\text{CCl}_2\text{F}_2$ )、「フルオン22」( $\text{C}_2\text{HClF}_5$ )、「フルオン113」( $\text{CCl}_2\text{FCClF}_2$ )、「フルオン114」( $\text{CClF}_2\text{CClF}_2$ )、および「フルオン115」( $\text{CClF}_2\text{CF}_3$ )が挙げられる。これらは、メチル基およびエチル基を他のフルオロクロロ基で置換した化合物と同様である。

噴霧剤中に分散した、ある固定量の噴霧剤類ミノキシジルを供給するために、噴霧剤溶媒は、従来の加圧推進型の噴霧装置内に充填される。この噴霧システムでは、母液成分を噴霧剤中で長期間にわたって保存する必要があるため、このシステムにおける脂質成分は、保存に対する安定性に関して選択されるべきであり、例えば、部分的または全体的に飽和した両親脂性成分および小胞形成脂質成分が使用される。

使用に際しては、自動推進式の噴霧装置により、可溶化されたミノキシジルの噴霧液粒子が形成され、処置すべき皮膚

領域へ向けて噴霧される。噴霧粒子は、初めは、噴霧剤中に分散した、両親脂性化合物と混合物を形成したミノキシジルと、存在するならば、添加された増溶剤とを含有する。噴霧粒子が空気中に噴出されると、溶媒が急速に蒸発することにより、非結晶性のミノキシジル粒子が得られ、この非結晶性のミノキシジル粒子は、噴霧された皮膚領域を真皮的に被う微細粒子層を形成する。

#### II. 脂質体中のミノキシジル組成物

本発明の他の局面によれば、ミノキシジル組成物は、脂質エマルジョン粒子およびリボソームの両方に非結晶形で封入される。このことは、両剤の局所的な投与に対して付加的な利点を与える。これらの利点の1つは、リボソームの場合に、適量な小胞形成脂質を選択することにより、この組成物からの薬剤放出速度を緩化させることである。脂質1粒子の薬剤含量量が多いという利点もある。リボソームおよびエマルジョン粒子は、いずれも、局所的に投与される軟膏状やクリーム状の処方物と適合性がある。そして、実際に、加溶剤として、よくスキンクリームに添加されている。リボソームは、自動推進式の噴霧システムによる使用にも適合し、高濃度の非結晶性ミノキシジル組成物の効率的供給方法を与える。

まず、非結晶性ミノキシジルリボソームの調製について考察すると、小胞形成脂質は、好ましくは中性的リン脂質(例えば、PC)であり、負に帯電したリン脂質をも包含する。こ

のようなリン脂質としては、例えば、PG、ホスファチジルイノシトール(PI)、およびホスファチジルセリン(PS)が挙げられ、これらのリン脂質は組成物中で負に帯電した両親脂性化合物として作用し得る。しかしながら、上で述べた理由により、組成物に用いられる両親脂性化合物は、好ましくは、それ自身では水和によって脂質二重層の小胞を形成しない種類の単一鎖脂肪酸化合物である。他のリボソーム脂質(例えば、コレステロール)も包含される。

本発明に対して行われた研究によると、ミノキシジルの経皮的吸収は、リボソーム膜の流動性に影響を与える因子(例えば、リン脂質アシル鎖の飽和度)によって変化させることができる。

一般に、経皮的吸収は、非結晶性組成物をリボソーム中に封入することによって減少する。薬剤の吸収速度に重要な他の因子は、ミノキシジルに対する小胞形成脂質の割合である。ミノキシジルに対するリン脂質の好ましい重量比は、約1:1(比較的高い経皮的吸収を与える)と、約4:1(経皮的吸収が非常に低くなる)との間である。

非結晶性のリボソーム組成物は、従来のリボソーム調製方法の变形である種々の方法によって形成することができる。例えば、脂質の水和によってリボソームを調製するには、ミノキシジル、両親脂性化合物、およびPCを含有する脂質母液を、上述のように、調製する。すなわち、溶液の形態で存在する両親脂性化合物の下相溶液中に脂質とミノキシジルと

を溶解させることによって調製する。ミノキシジル、両親脂性化合物、および脂質を含有する得られた溶液を、薄層になるように乾燥し、次いで適量な水性緩衝液で水和させる。この水和方法については、以下の実施例1〜9で説明されている。あるいは、小胞形成脂質のみの膜を、第1層に初めのように形成された非結晶性ミノキシジル組成物の存在によって水和させることができる。

リボソーム組成物を形成するある好ましい方法には、新規な脂質注入法が用いられている。この脂質注入法は、同一出版による特許出願「高アブセル化リボソーム加工方法」(1986年9月18日付で出版、出願番号第908,765号)および「高濃度リボソーム加工方法」(1986年9月18日付で出版、出願番号第909,122号)に記載されている。この方法では、ミノキシジル、両親脂性化合物、および小胞形成脂質を好ましくはクロロフルオロカーボン溶媒中に含む溶液が、第1層で述べたように調製される。この溶液は、リボソームが形成される適切な温度および圧力の条件下で水性媒体中に注入される。この方法の重要な特徴によると、リボソームのサイジングを同時に行うか、あるいは行わずに、標準なペースト状の速度を有するリボソーム組成物が形成されるまで、溶液注入が続けられる。ペースト状の組成物は、ミノキシジルの高い含量を有しており、さらに加工することなく、クリームまたは軟膏として通ずる。



このリボソーム組成物も、自動推進装置から乾固した粉状の形態で移送され得る。ここでは、上記方法により形成されたリボソームは、噴霧乾燥機によって乾燥され、そしてクロロフルオロカーボン噴射溶液中に懸濁される。リボソームを噴霧乾燥する方法、およびいくつかのフロン噴射剤の中で安定なリボソーム粒子懸濁液を形成する方法は、1987年2月2日出願された本出願人による米国特許出願「吸入のためのリボソーム」に記載されている。そして同様の方法が、本発明のリボソーム組成物に適用できる。ここで引用された特許出願を支持して行なわれた研究においては、いく種類かのフロン噴射剤を用いて噴霧乾燥されたリボソームの安定性がおよびその特性を調べている。良好なリボソーム安定性が、リボソームの乾燥後速速、およびカプセル化された物質の保持を測定することによって、フロン112、113、114、115について認められた。

噴射溶液中の乾燥されたミノキシジルリボソームの懸濁液は、従来の圧力噴霧装置から噴霧装置で、かつ計量された投与量で投与され得る。上記噴霧装置は、ミノキシジル/両親水性物質成分のフロン分散液の移送に上記で用いられたような装置である。

非結晶の脂質エマルジョン組成物を生成するための方法は、本発明によれば、標準の調製方法に同様に従うことができ、これにミノキシジルの可溶化に必要な両親水性化合物を包含するような変更が加えられる。実施例10および10aは、

加えることによって、たやすく形成され得る。この方法は、下記の実施例11bに示されていて、そこでは2%ミノキシジル水中油型エマルジョンの調製が説明されている。水中油型エマルジョンもまた、ミノキシジルを添加する前に形成されたマイクロエマルジョンに包含される水の濃度を増大させることによって直接調製され得る。

あるいは、このエマルジョンは、典型的投与のため、凍結された、粘稠な、またはペースト状の形態で造られる。これにより、リボソーム処方物において有効に高濃度がなされるという同様の長所が与えられる。あるいは、このエマルジョン組成物は、フロン溶液中にミノキシジル/両親水性物質/エマルジョン脂質成分を溶解し、上記のように、噴霧装置でその成分を移送することによって、自動推進装置で製造され得る。非結晶のミノキシジル/脂質粒子は、噴射装置が適宜に乾燥する間に形成される。

#### IV. 有用性

##### A. 経皮吸収特性

本発明にしたがって調製されたいくつかの代表的なミノキシジル組成物の経皮吸収特性が、実施例12で一般的に概略を述べたように、調べられた。簡単に述べれば、分離された皮膚試験片が試験セルの上側および下側のチャンバーの間にシールされ、選択された組成物（放射線誘導されたミノキシジルが加えられている）の一部が、試験皮膚試験片の上側表面に接触する。下側のチャンバーには、リザーバー膜板が入って

それぞれ溶解性 (Isosolv) PA/PAのエマルジョンおよびPAのみのTuran-20<sup>TM</sup>中のエマルジョンを形成する方法を示している。簡単に述べれば、Isosolv PA/PA混合物またはPAのみの遠隔輸送の形態を含むBligh-Myer 標識抽出物がミノキシジルに添加され、この脂質標識が乾燥されて揮発となる。30% Isosolv-20<sup>TM</sup>を含有する水性懸濁液を用いた脂質膜の水相によって、水性の非結晶エマルジョンが生じた。

本発明のミノキシジル組成物もまた、安定なマイクロエマルジョン、つまり透明で熱力学的に安定なエマルジョンとして形成され得る。典型的には、マイクロエマルジョンは、従来の界面活性剤と油相成分とからなる水中油型のマイクロエマルジョンをまず調製し、そしてミノキシジル可溶化に必要な両親水性化合物を調製することによって形成される。これは、従来の方法によって行なわれる。例えば、油相と、界面活性剤と両親水性化合物とを適当な温度、例えば、60°Cで攪拌しながら混合させることによって行なわれる。この混合物が透明になったら酸性とし（もしそれが酸性型でないならば）混合物が再び透明になるまで攪拌しながらミノキシジルをゆっくりと加える。最終的に透明になったマイクロエマルジョンは、分散状態を不安定にすることなくpH.6に調整され得る。実施例11aは、この一般的な方法にしたがって形成された4%の油中水型マイクロエマルジョンを記載している。

水中油型マイクロエマルジョンは、上記マイクロエマルジョンに所望のミノキシジル濃度に到達するまで水を添加して

おり、このリザーバー膜板は、皮膚の下側表面と接触している。かつ定速ポンプによって下側のチャンバーを巡って循環している。薬物は、皮膚試験片を透過するので、下側のリザーバーに経皮され、このチェンバーからポンプアウトされ、シンチレーションカウンターの分析バイアルに送り込まれる。経皮吸収量（薬物透過量）は代表的には、24時間の間にわたって測定される。

いくつかの組成物調製の研究が、実施例1、2および5-11で詳しく説明されている。この研究に用いられた対照用の薬物組成物は、エタノール/ポリプロピレングリコール/水溶液中の2%ミノキシジル組成物である。この対照処方物の24時間の間における経皮吸収量は、第5回における自動値四角で示される。24時間の間に皮膚を透過して蓄積された薬物の量は、皮膚に付与した全処方量の約1%よりも少ない。

この図にはさらに、可溶性の2%ミノキシジル/ラウレススルホスクシネート組成物（X型）、および可溶性の5%ミノキシジル/ラウレススルホスクシネート組成物（白微晶ひし形）についての経皮吸収曲線が示されている。図からわかるように、可溶性ラウレススルホスクシネート組成物は両方とも、対照組成物よりも高い経皮透過比率を与えた（1.4倍あたりの皮膚を透過する薬物量（μg）で示される）。2%組成物について蓄積された薬物の全透過量は、皮膚に付与された量の約6%である。

興味のあることには、2%ラウレススルホスクシネート組

製物は、ラウレスルホスグシネートを約8重量%含有している。これは、5%組成物より有意に高い経皮吸収性を示した。5%組成物は、両親媒性物質を約25重量%含有している。この結果は、5%組成物の粘性が高いため、および/または界面活性剤と皮膚との間の相互作用（これは、2%組成物の場合よりもより小さく抑制する）のためである。

第5図にもまた、可溶性2%ミノキシジル/タウロコール酸組成物の経皮吸収性が示されている（白抜き三角印）。タウロコール酸は、たとえそれが水性処方における薬物の可溶化に効果的であっても、皮膚を通してのミノキシジルの吸収を促進しないことは明らかである。

第6図には両親の経皮吸収性のデータが示されており、ここでは、本発明にしたがって調整されたミノキシジル/croT adoo組成物と上記対照組成物とを比較している。約700  $\mu$ s/cdの組成物についての経皮吸収量は、2%ラウレスルホスグシネート組成物の吸収量の3倍近くであり、そして対照物質の吸収量の約35倍であった。24時間の間に皮膚を通過した薬物物質の総量は添加量の約35%である。

リボソームおよびエマルジョン組成物のいくつかについても経皮吸収性を調べ、上記のミノキシジル対照組成物と比較した。第7図には、実施例7におけるように形成された2%（X印）および5%（白抜きひし形）のミノキシジル/ラウリルスルホスグシネート/PCリボソーム組成物の経皮吸収率が示されている。このデータは、対照処方（白抜き四

角）と比較したときの、高められた経皮吸収量を示している。可溶性のラウレスルホスグシネート組成物について観察された結果に対して、組成物中の割合が高い（5%ミノキシジル）、より大きな経皮吸収量を与えることがわかる。同方のリボソーム処方物は、24時間のテスト期間中合計で約5%の薬物を透過させた。最も良好なリボソーム処方物は、最高のラウレスルホスグシネート組成物（薬物約240  $\mu$ s/cd）よりも高い薬物透過量（薬物約350  $\mu$ s/cd）を与えたことをも来す。

この図は、1%ミノキシジル/コレステロール塩（酸塩/PCリボソーム組成物の経皮吸収性を示す。このように、この組成物は、コレステロール塩をラウリルスルホスグシネートの代わりに置き換えたことを論じたときに用いられた組成物とは異なっている。面からわかるように、24時間のテスト期間中に実質的にミノキシジルの経皮吸収は全くおこなわれなかった。

第8図においては、約2%のミノキシジル/ラウリルスルホスグシネート/PCリボソーム（X印）の経皮吸収性を2%のミノキシジル/オレオミドPEG-2スルホスグシネート/PCリボソーム（白抜きひし形）の経皮吸収性と比較している。この図から明らかなように、後者の組成物は、2%あるいは5%のミノキシジル/ラウリルスルホスグシネート/PCリボソーム組成物のいずれよりも実質的に高い経皮吸収量を与えた。

最後に、第9図は、2%ミノキシジルから形成された懸濁液と、1750PA/PB（X印）あるいはPBのみ（白抜きひし形）のいずれから形成された懸濁液との、経皮吸収曲線を示している。これらの懸濁液はそれぞれ実施例10および11の調製方法に基づいて調整された。対照組成物は、白抜き四角によって示されている。PBのみでは、薬物吸収量は、非常に低い。これに対して、1750PAの添加を行なうと、採取量が対照レベルよりも上に少し高められる。

全体としてこれらのデータを考慮すると、高められた経皮吸収性が各々の組成物について得られることがわかる。ここで、ミノキシジルを可溶化するために用いられた両親媒性化合物は、親水性単体およびスルホスグシネート（硫酸塩）、ホスホネート、またはホスフェート塩性部を有する。両親媒性物質の親脂性部分が、ステロールであるのか、あるいは、1個を超える親脂性部を有するかのいずれかであるようなすべての場合において、経皮吸収量は厳しく制限された。

#### B. 薬物投与

本発明の組成物は、典型的には、水をベースとしたクリーム、軟膏またはゲルの形態で投与される。水をベースとした組成物を皮膚に適用する際に、いくつかのファクターが、影響を及ぼす。非結晶の形で5%またはそれ以上に高まるまで薬物を高負荷することが可能であり、この薬物は、投与後数時間あるいはそれ以上に高まるまで非結晶の状態で存在する。この理由は、凍結解凍が比較的ゆっくりなため、薬物を結晶

化させることなく溶解することができるためである。この組成物は、ほとんどあるいは全くアルコールを含有していないので、刺激を与えることなく付与することができる。

薬物は、選択された両親媒性物質の効果により皮膚を通して効果的に吸収される。薬物または両親媒性物質の濃度を変えることによって、そして、異なる両親媒性化合物の種類を選択することによって、種々の吸収速度が達成される。

水をベースとした組成物には、その中に薬物を非結晶の形態で封入することの可能なリボソームまたは脂質エマルジョン粒子がさらに含有される。ある態様においては、凍結された所望のクリームまたは軟膏濃度を有するリボソーム組成物が、新規な凍結法システムを適用して処方され得る。リボソーム処方物は、高負荷とすることができ、薬物の吸収速度は、脂質組成、および脂質と薬剤との相対モル量の選択によって変化させることができる。この脂質処方物も、また典型的脂質処方物の添加による既知の効果をも有することが期待される。

他の実施態様においては、その組成物は、明瞭形態における移送に用いられるクロロフルオロカーボン溶液中で分散される。この明瞭形態は、水をベースとした処方物の多くの低所（高い薬物負荷および高められた薬物吸収）を補っている。さらに、この明瞭組成物は、より簡便な方法によつて、処置された皮膚部位に、錠をかたまりにまとめることなく付与することができるという利点を有する。

下記実施例は、本発明の種々の実施態様に従って商品性ミノキシジル組成物を製造する方法を例示し、多量組成物の組成特性を比較するものである。実施例は、本発明の例示を目的とするもので、本発明の範囲を限定するものではない。

#### 原料

ジナトリウムラウレスルホスグシネートは、Shorex社（米国、カリフォルニア州、ダブリン）から商品名「Versol 5873-30」で提供されているもの、またはHess Industries社（米国、ニュージャージー州、バタートン）から商品名「LEO-40」で提供されているものを入手した。またジナトリウムラウリルスルホスグシネートはHess Industries社から、カクワコロール酸のジナトリウム塩はSigna Chemical社（米国、ミズーリ州、セントルイス）から、オレアミドポリエチレングリコール-2スルホスグシネートおよびそのジナトリウム塩はHess Industries社から、クロダフォス™ 13 酸（オレス3ホスフェート）はCroda社（米国、カリフォルニア州、フラートン）から、ホスファタジン酸（P8）はAvanti Polar Lipids社（米国、アラバマ州、バーミングハム）から、トワイン-0はJ.T. Baker社（米国、ニュージャージー州、フィリップスバーグ）から、および脂肪酸コレステロールはSigna Chemical社からそれぞれ入手した。ミノキシジル（米国薬局方）はUpjohn社（米国、ミシガン州、カラマゾー）から入手した。ナチルバラベンとプロピルバラベンはSigna Chemical社から、ジエチレントリアミンペンタ酸（DTPA）はAldrich

社（米国、ウィスコンシン州、ミルウォーキー）から、部分水素化脂肪スフチルコリン（PC）はアサヒ社（日本、東京）から、AES（モノリノエタンスルホン酸）はSigna社からそれぞれ入手した。AG50W-X8カチオン交換樹脂はBio-Rad社（米国、ニューヨーク州、ロックビルセンター）から提供された。ポリエチレングリコール（PEG）は化されたグリセリド（ラブロゾル（Labrosol™））ステアリン酸のステアリアルアルアルコールエステル（isostearyl 8' isostearylque）およびポリグリセロールイソステアレート（poly isostearylque）はGallesco社™（米国、ニューヨーク州、エルムスプリー）より入手した。

#### 実施例1

##### 5%ミノキシジル/ラウレスルホスグシネート組成物

A. ジナトリウムラウレスルホスグシネートからの遊離酸（ラウレスルホコハク酸）の調製。

250 ccの蒸留水を750 ccのジナトリウムラウレスルホスグシネートの40% (w/vol) 溶液に加えて1 Lの30%溶液を調製した。この溶液を、水素イオン形態に変換したAG50W-X8カチオン交換樹脂約270 gを充填して調整しておいたカラムを通して、流出液を回収した。この流出液は、遊離酸のラウリルスルホコハク酸であった。

B. ミノキシジルのヘミエステルスルホスグシネートとの錯体形成。

800 ccの上記AG50W-X8流出液を、2400 ccのジナトリウムラウレスルホスグシネートの30% (w/vol) 溶液と混合した。得られた溶液を約50℃に加熱し、192 gのミノキシジルを溶解しながら徐々に添加した。ミノキシジルが完全に溶解した後、得られた溶液を室温まで冷却し、pHを3.0 ± 0.1に調整した。体積を3,840 ccにするのに十分な蒸留水を添加して、偏光顕微鏡で判定した結晶（630倍）。結晶が形成しない、透明な5%ミノキシジル/25%界面活性剤溶液を得た。

最終分散液のpHは、ラウレスルホコハク酸とジナトリウムラウレスルホスグシネートとの比を変えることによって変えられることができる。上記の比が1:3の場合、ミノキシジル溶解後、pHは約4.7 ± 0.2であった。

#### 実施例2

##### 2%ミノキシジルラウレスルホスグシネートの組成物

以下のことを変更したこと以外、実施例1とほぼ同様にして、可溶性化されたミノキシジルの2%分散液と、ラウレスルホスグシネートの遊離酸とを調整した。AG50W-X8カラムは100 gの樹脂で調整した。250 ccの40% (w/vol) のジナトリウムラウレスルホスグシネートに、250 ccの蒸留水を加えることによって、20% (w/vol) 界面活性剤に調整した。この溶液を、上記のAG50W-X8カチオン交換樹脂カラムと遊離酸の流出液コレクターに通過させた。400 ccの遊離酸溶液を、1,200 ccの20%ジナトリウムラウレスルホスグシネートおよび2.0 Lの蒸留水とを混合した。得られた混合物を50℃に

加熱し、80 gのミノキシジルを混合しながら徐々に添加した。ミノキシジルが溶解した後、他の成分が添加される。混合物を室温まで冷却し、pHを約5.3 ± 0.1に調整した。蒸留水を加えて、2%の可溶性化された薬剤と9%のラウレスルホスグシネートを含有する透明な分散液4.0 Lを得た。

#### 実施例3

##### 3%ミノキシジルの溶解度-pH依存性

ラウレスルホスグシネートの遊離酸の20%高濃度水溶液を、実施例1Aに記載したのと同様にして調整した。ラウレスルホスグシネートのより酸性の溶液を、遊離酸/ジナトリウム塩混合物中の遊離酸の比率を増加させることによって調整し、一方より塩基性の溶液を上記比率を下げることによって調整した。各種pHの溶液を各々約50℃に加熱し、トリチウム化ミノキシジルを含有する乾燥ミノキシジルを、ミノキシジルが飽和するまで溶解しながら徐々に添加した。得られた分散液を4℃で一晩冷却し、遠心分離を行った。得られた透明溶液のミノキシジルの濃度を、シンチレーション計数法で定量化した。得られた結果は、3%ミノキシジル/ラウレスルホスグシネート溶液で示したが、2つの別個の実験についてプロットして第3図に示す。図から分かるように、ミノキシジルの溶解度はpH7.0では非常に低く、塩基的に上昇してpH約4.5 ~ 5.0で最大になる。

#### 実施例4

##### 3%ミノキシジルの溶解度:

両親水性物質の濃度に対する依存性

ラウレスルホスクシネートの遊離度の0, 5, 10, 15, 20および25重量%高容量溶液を、実施例1Aと同様にして調製した。各溶液を約50℃に加熱し、次いで注射器で溶解したミノキシジルを、ミノキシジルが飽和するまで攪拌しながら徐々に添加した。これを、実施例3に記載したのと同様にしてもエタノールした。各溶液のpHを約5に調節後、遠心分離に付し、次いでシンチレーション計数を行った。結果は、ミノキシジル濃度/ラウレスルホスクシネート濃度で表し、プロットして図4図に示す。両親水性物質が存在しない場合のミノキシジルの溶解度は約3mg/mlであり、すなわち0.3%である。ラウレスルホスクシネートの濃度を25重量%まで増加させると、ミノキシジルの溶解度は、pH5で約50mg/mlすなわち5%まで増大する。

実施例5ミノキシジル/クログフェス<sup>TM</sup>形成物

5mlのクログフェス<sup>TM</sup>13酸(オレス-3ホスフェート)を遊離酸の形態で入手し、5mlの蒸留水:10mlの純エタノールで希釈した。得られた溶液を37℃に加熱し、2gのミノキシジルを攪拌しながら徐々に添加して溶解させた。得られた混合物を、pH5でpH5.5に緩衝した水溶液180mlで希釈した。偏光顕微鏡で結晶物を観察したところ、1%のミノキシジルと5%のクログフェス<sup>TM</sup>13酸を含む分粒液中に結晶の結晶は全く認められなかった。

シネートの大部分を含む)を、580mgの部分水酸化PC(PBPC)と200mgのミノキシジル(両者とも遊離酸)の入った250mlの丸底フラスコに回収した。両方の親水性成分が溶解状態になるまで、フラスコを湯槽中に設置し、この溶液に、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)含有のクロロホルムを添加して、最終濃度を約1mg/mlにした。

分液漏斗の上相は、5mlのクロロホルムと1mlのメタノールで、静しく振盪して再抽出し、静置して生じた下相を、ミノキシジル/脂質溶液の入ったフラスコに回収した。フラスコ中の溶液を回転蒸発法で除去して薄い脂質のフィルムを得た。その乾燥した物質をさらに30分間真空乾燥して、完全に溶媒を除去した。

上記の脂質フィルムを、0.01% BTPAを含むpH5.5のMES緩衝液10mlで、機械的“リスト”シェーカー(“wrist shaker”)を用いて水和することによって最終的なミノキシジル/リボソーム懸濁液を調製した。そのリボソーム懸濁液の均一な外観から判断して、水浴上で50℃に保持したフラスコで1時間経過することによって、完全な水和状態が得られた。懸濁液のpHは、水和過程で約4に低下したが、5N NaOHを用いて5.0まで上昇させた。得られたリボソーム懸濁液を顕微鏡で観察した結果、球状小胞の不均一な大きさの集団が認められた。光を偏光させる結晶は全く認められなかった。

実施例6ミノキシジル/オレフィンスルホスクシネート/リボソーム実施例8ミノキシジル/クロロコロールの形成物

クロロコロールジナトリウム塩を、実施例11の方法で遊離酸の形態にした。その遊離酸形態の質量で約100mgを、1mlのpH5.5の緩衝液中で20mgの純ミノキシジルと混合し、最終のミノキシジル濃度が約2重量%の透明溶液を得た。透明溶液が得られるまで攪拌を続け、その緩衝液のpHを5.0に再調節した。結晶物を偏光顕微鏡で観察したところ結晶は全く認められなかった。

実施例7ミノキシジル/ラウレスルホスクシネート/リボソームの形成物

この実施例では、ミノキシジル/ラウレスルホスクシネート/リボソームの形成物の調製について説明する。遊離酸形態のジナトリウムラウレスルホスクシネートを、Bleigh-Dyer抽出法によって、以下のようにして調製した: 8mlの1N塩酸、20mlのメタノールおよび10mlのクロロホルムを250mlの分液漏斗中で混合して第1相混合物を調製した。この溶液に、400mgのジナトリウムラウレスルホスクシネートを添加し、激しく振盪して溶解させた。1mlのHCl、10mlのクロロホルムおよび3mlの蒸留水を含有する第2相混合物を上記分液漏斗に添加し、次いで激しく振盪して、約1分間させた。

下方のクロロホルム相(遊離酸形態のラウレスルホス

の形成物

実施例7に記載したのとほぼ同様に、Bleigh-Dyer抽出法によって、オレフィン(2ポリエチレングリコール)一スルホスクシネートを遊離酸型にした。最初の下相のクロロホルム相を、580mgの部分水酸化PC(PBPC)と200mgのミノキシジル(両者とも遊離酸)とを含む250ml丸底フラスコに回収した。これに、上記のようにして得た2番目の下相の抽出相を添加し、次いで両親水性成分/ミノキシジル/脂質の溶液を回転蒸発法と真空乾燥により乾燥した。

最終のミノキシジル/リボソーム懸濁液は、実施例17に用いた水和化条件下で、0.01%のBTPAを含むpH5.5にMES緩衝液10mlで上記脂質フィルムを水和することによって調製された。pHは、水和反応後、5.0に調節した。得られたリボソーム懸濁液の顕微鏡観察によれば、球状小胞の不均一な大きさの集団が認められた。光を偏光させる結晶は全く認められなかった。

実施例9ミノキシジル/硫酸コレスチロール/リボソームの形成物

硫酸コレスチロールを、メタノール/クロロホルム/水(5:4:1)の溶液を用いるカチオン交換クロマトグラフィーによって、遊離酸型にした。得られた遊離酸型(1210mg)を2mlのクロロホルムに溶解させ、この溶液を、40mlのミノキシジルと370mgのPCの入った丸底フラスコに添加した。そのフラスコをおだやかに攪拌し、成分を完全に溶解させた。

得られた増産を、前記のように、回転蒸発と凍結乾燥とで乾燥して、丸座フラスコ内に薄い脂質フィルムを得た。リボソーム懸濁液を、実施例8と同様にして調製した。ミノキシジルの結晶は懸濁液中には全く認められなかった。

#### 実施例10

##### A. ミノキシジル/リボソームPAの組成物

リボソームフラクション（リボソーム）とPAの混合物を、特製PAを47で長時間乾燥することによって調製した。得られた混合物は、薄層クロマトグラフィーによって、PAとリボソームの両方を相当部分含有していることが検出された（図2-1図）。この混合物110 mgを、上記のBligh-Byer抽出法で遊離型にし、合わせた下層抽出物を、30mgのミノキシジルの入った丸座フラスコに加えた。そのフラスコをおだやかに振拌して、脂質を完全に溶解させた。得られた増産を、上記のようにして、回転蒸発を行い、次に凍結乾燥することによって乾燥して丸座フラスコ内に薄い脂質フィルムを得た。

実施例7で用いた水相条件下で30%のトローションを含有するpH5.5のHES懸濁液10mlで前記脂質フィルムを水和することによって、最終的なミノキシジル/リボソームPAリボソームの懸濁液を得た。水和を完了した後に、pHを5.8に調節した。懸濁液を顕微鏡で観察した結果、非常に小さな（1ミクロン以下の直径）粒子が認められた。光を偏光させる結晶は全く認められなかった。

##### B. ミノキシジル/PAの組成物

の油状のミクロエマルジョンであった。透明なミクロエマルジョンであるといつて矛盾せずに添加できるミノキシジルの最大量は約重量%と7重量%との間である。

##### B. 水中油形のミクロエマルジョン

上記A項で得た4%ミノキシジルの油中水形乳濁液10.51gに、蒸留水を滴下した。合計約12gのpHを添加してミノキシジルの最終濃度を約2%にした。pHを添加したところ、透明な油状の懸濁液が徐々に稀薄になり、最終的に、皮膜に冷却効果を与える（水中油形ミクロエマルジョンについての診断指標）透明な液体懸濁液になった。得られた透明な水中油形乳濁液は貯蔵時安定であった。

#### 実施例12

##### 皮膚吸収の調査

##### A. 試験手順

皮膚への透過性を測定するのに用いる被験者は、皮膚試験片で区切られた上部チャンバーと下部チャンバーを併用している。下部チャンバーは塩水が連続的に流れるように設計され、この塩水は、皮膚の外側（上部チャンバーにさらされている）から皮膚を通過して透過して下部チャンバーの塩水に入る薬剤を回収する。チャンバーを制御された速度（約5ml/hr）で通過させるのにインヒュージョンポンプ（infusion pump）を使用する。

雄の無毛マウス（HR5/hr系）を、Sloan社（米国、カリフォルニア州、デルロイ）から入手した。上記の試験動物は、

新たに入手したPAを純度について薄層クロマトグラフィーで検査したが、ごくわずかの不純物が検出された。110 mgのPAを、前記のBligh-Byer抽出法で遊離型にし、混合した下層抽出物を、30mgのミノキシジルの入った丸座フラスコに添加した。実施例9と同様にして、乾燥したフィルム状脂質を水和することによって懸濁液を得た。偏光顕微鏡で観察したところミノキシジルの結晶は全く認められなかった。

#### 実施例11

##### ミノキシジルのミクロエマルジョン

##### A. 油中水形ミクロエマルジョン

ラブラゾル（Labrasol<sup>TM</sup>）（0.6 g）、イソステアレートD；イソステアアーク（0.8 g）、アルロールイソステアアーク（2.8 g）（以上すべてCatefoss社から入手）、ジナトリウムラウレスルホスホン（4.0 g）および2.03gの蒸留水を50mlのガラスビーカー内でともに混合し、混合物を、34℃の水浴中で透明になるまで攪拌した。混合物のpHを、1N HClで1と2との間まで下げた。ミノキシジル（0.8 g）を、約56℃の温度で、混合物に徐々に加えた。温度は10分後に完了した。添加完了後、さらに最終温度約60℃で10分間インキュベートしたところ懸濁液は透明になった。次に5N NaOHでpHを約5.0まで上げた。攪拌しながら、インキュベーションを、最終温度約64℃までさらに15分間続けた。次に材料を室温まで冷却し、最終的にpHをさらに調節した。最終の分散液は、4重量%のミノキシジルを含有する透明で黄色

使用した時、1〜8場合で体重は20〜30gであった。1歳以上の動物から、3個の2cm直径の皮膚試験片を取出した。これらの試験片を別々に試験セルに取付け、下部チャンバーに対してOリングによって密封して保持する。またOリングはクランプすることによって試験片に対して加圧されている。

薬剤溶液を上記皮膚に添加する前に、このシステムにリン酸で洗浄された塩水を、ポンプによって、1時間にかたまって約0.5ml/hrの流速で通過させた。塩水の部分を下部チャンバーの出口側から連続的に回収し、フラクションコレクターのビンに分配した。1面分りの収集期間は1時間であった。部分は、薬剤溶液を皮膚面に塗布してから24時間収集し続けた。試験期間の後、皮膚試験片は数回洗ってから取り出した。1時間毎の部分、実験の後で得た洗浄液の面分および皮膚試験片自体について、通常のシンチレーション計数で放射能を計数した。

##### B. 封筒の皮膚透過性試験

封筒の組成物は、Epjohn社から入手したロガイン（Rogaine<sup>TM</sup>）であった。この製剤は、エタノール/プロピレングリコール/水の同量試験剤中2%のミノキシジルを含有し、試験に先立ってトリチウム化ミノキシジルで標識された。150 μCiの試料を皮膚試験片に塗布し、皮膚を透過するミノキシジルの吸収を上記のようにしてモニターした。試験期間24時間の場合の典型的な試験結果を第5図に示す。図中、封筒薬剤のデータは斜線角印で示す。図から分かるように、封筒薬剤中の

薬剤の吸収率は、試験期間を通じてほぼ定量的であり、試験期間の最後には累積最大値の約30% / 6hに到達するが、これは皮膚に塗布された全薬剤の約0.5 ~ 1.0 %である。

#### 実施例12

##### 経皮透過性

##### ラウレスルホスグシネートの組成物

5%および2%のミノキシジル/ラウレスルホスグシネートの組成物をそれぞれ、実施例1と2に記載したのと同様にして調製し、実施例10に記載した試験法を用いて経皮吸収について試験した。上記2つの薬剤と対照の薬剤（実施例12）の各々について、3回の繰り返した試験を行った。試験結果を、皮膚試験片1枚当りの累積薬剤吸収量（μg）として第5図に示す。図中、2%の組成物は+印で示し、5%組成物は曲線形印で示す。白四角印は上記の対照系の吸収データを示す。

スルホスグシネートの同組成物が、対照の界面活性剤よりも大きな薬剤経皮透過性を示すことがわかる。原料の黒髪油は、対照の薬剤については、約0.5 ~ 1.0 に相当するが、5%組成物については2%に相当し、2%組成物では5 ~ 6%に相当する。

#### 実施例13

##### 経皮吸収：クログフェス組成物

1%ミノキシジル/クログフェス1333を実施例5と同様にして調製し、実施例12に記載した試験法を用いて経皮吸収に

ついて試験した。これらの試験結果は、4個の同様のセルによるものであり、対照薬剤（実施例12）とともにプロットした。結果を皮膚1枚当りの透過量μgで表わし、第6図に示す。図中、1%ミノキシジル含有のクログフェス1333のデータは+印で示し、白四角印は対照の薬剤を示す。

クログフェス1333薬剤は、たとえ対照薬剤の薬剤の含有量を2倍にしても、対照薬剤に比べて、累積薬剤吸収量が1倍以上も増加することを示している。

#### 実施例14

##### 経皮吸収：タウロコール酸の組成物

2%ミノキシジル/タウロコール酸の組成物を実施例6と同様にして調製し、実施例12に記載の試験法を用いて経皮吸収の試験を行った。4個の同様のセルを用い、データを第5図に白三角印でプロットした。白四角印は、対照薬剤の経皮透過性を示す。タウロコール酸は、対照薬剤と同じ薬剤含有量であるが、皮膚を透過する薬剤が少ないことが観察できる。

#### 実施例15

##### 経皮吸収：

##### ラウレスルホスグシネートのラボソーム組成物

実施例7と同様にして、2%および5%のミノキシジル/ラウレスルホスグシネートのラボソーム組成物を調製し、同様に経皮透過について試験した。その結果を第7図に示す。対照の薬剤は白四角印で示し、2%ラボソーム薬剤は+印、5%ラボソームの薬剤は白点形で示した。2%の薬剤は、24

時間で、対照薬剤の累積量の6倍を移送しており、5%の薬剤は24時間で対照の累積量の13倍も移送している。

#### 実施例16

##### 経皮吸収：

##### オレアミドPEG-2 スルホスグシネートのラボソーム

2%ミノキシジル/オレアミドPEG-2 スルホスグシネートのラボソーム組成物を実施例8と同様に調製し、実施例12に記載した試験法を用いてミノキシジルの経皮移送について試験した。データをプロットして第8図に白点形印で示し、対照の薬剤（白四角印）と、2%ミノキシジルとラウレスルホスグシネートのラボソーム（+印）と比較した。

オレアミドPEG-2 組成物は、経皮吸収量が、ラウレスルホスグシネートラボソーム薬剤の約3倍に増加している。組成物中のスルホコハク酸のヘミエステルを減えると、薬剤の経皮移送率を減えることができることは明らかである。

#### 実施例17

##### 経皮吸収：

##### 胆酸コレステロールのラボソーム組成物

ミノキシジル/胆酸コレステロール/PC組成物を実施例9と同様にして調製し、実施例12と同様にして経皮薬剤移送について分析した。その結果を白三角印でプロットして第8図に示す。図から分かるように、この組成物を薬剤で飽和させても（1%w/vol）経皮透過性を全く示さなかった。

#### 実施例18

##### 経皮吸収：リソPA/PAのラボソーム組成物

ミノキシジル/リソPA/PA含有の30%トウイン-0<sup>TM</sup>組成物を実施例11と同様にして調製し、実施例12と同様にして経皮薬剤移送について試験した。データを+印でプロットして第9図に示す。この組成物は、はじめの12時間には対照の薬剤と同様で、後の12時間では対照薬剤に対して著しく増大している。

#### 実施例19

##### 経皮吸収：PAラボソーム組成物

ミノキシジル/PA含有トウイン-0<sup>TM</sup>組成物を実施例11と同様にして調製し、実施例12と同様にして経皮薬剤透過性について分析した。これらのデータを白点形印でプロットして第10図に示す。この組成物は対照薬剤（白四角印）の1/3の薬剤およびリソPA含有組成物（+印）の1/6の薬剤を移送する。この試験結果は、リソPAは、経皮の経皮移送の促進に寄与するが、PAもしくはトウイン-0は寄与しないことを示している。

この発明では、製造法、薬剤の投与法および経皮吸収特性について記載されているが、方法や結果の種々の改良や変更は、本発明の範囲内で実施できることは明らかである。

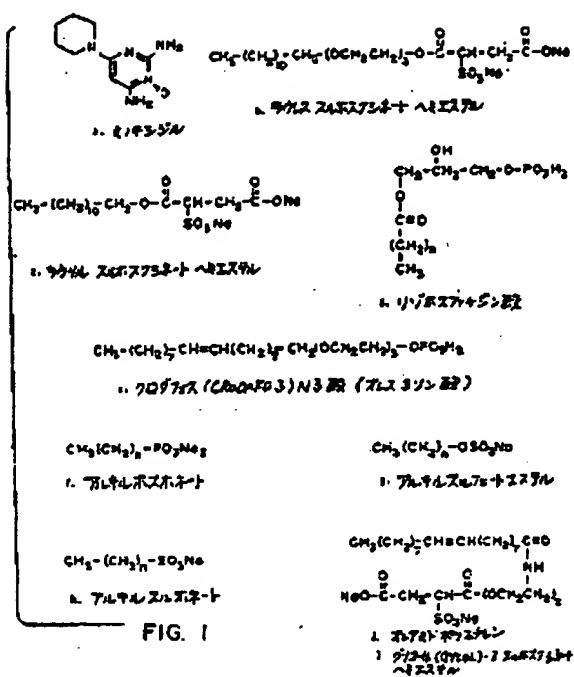


FIG. 1

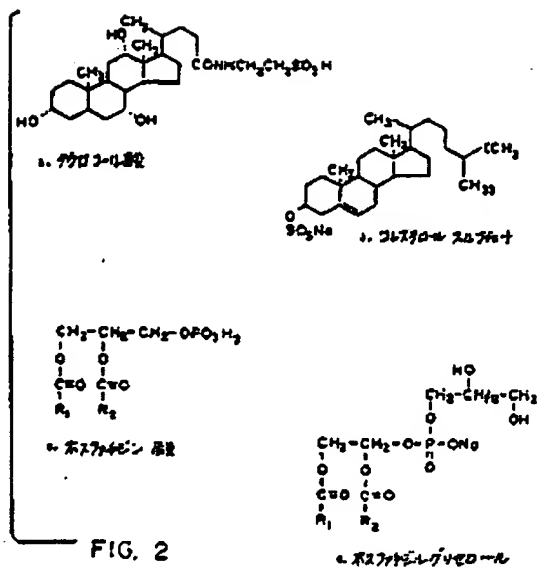


FIG. 2

既知の  $R_1$  及び  $R_2$  は 任意の點に對して成立す

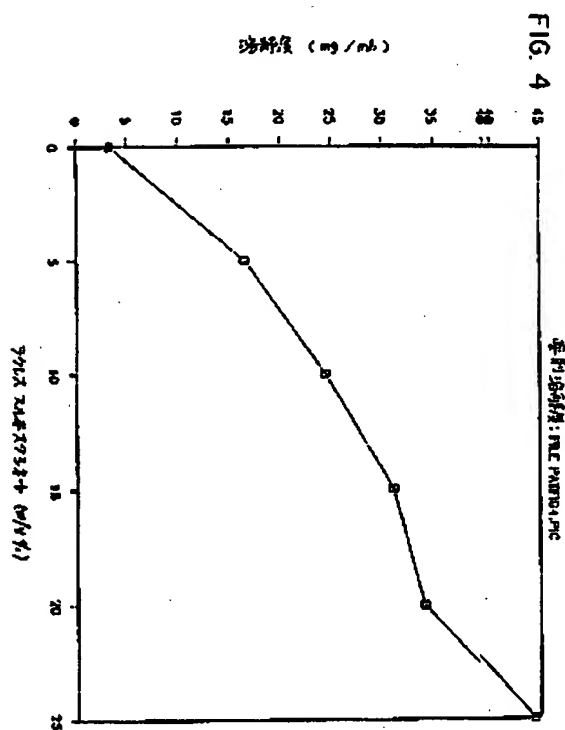
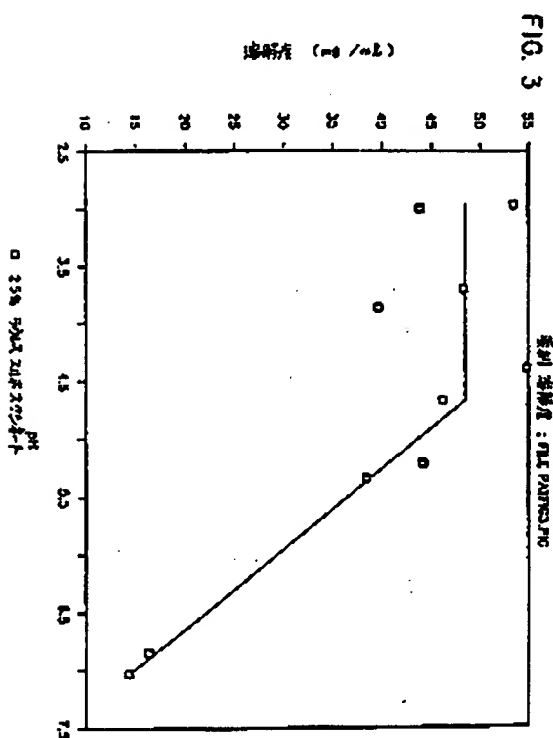


FIG. 6

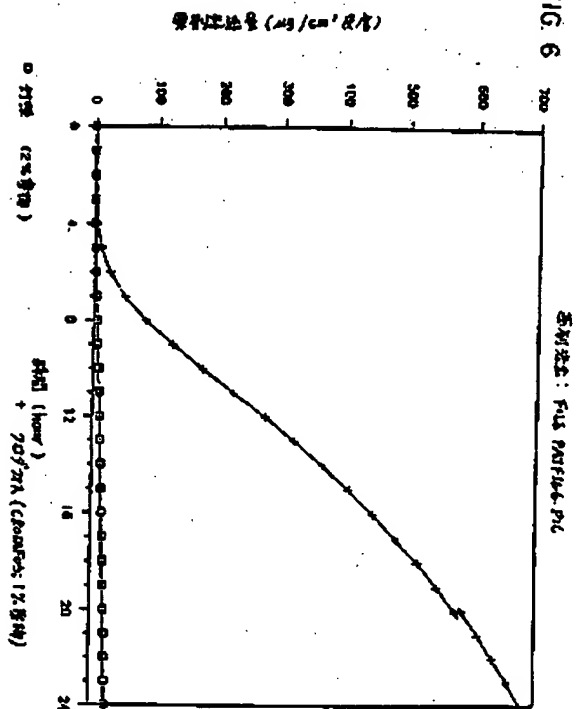


FIG. 8

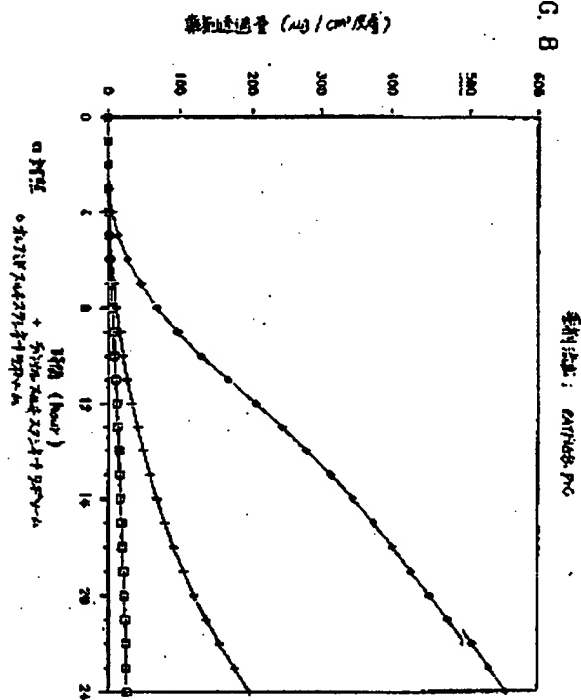


FIG. 5

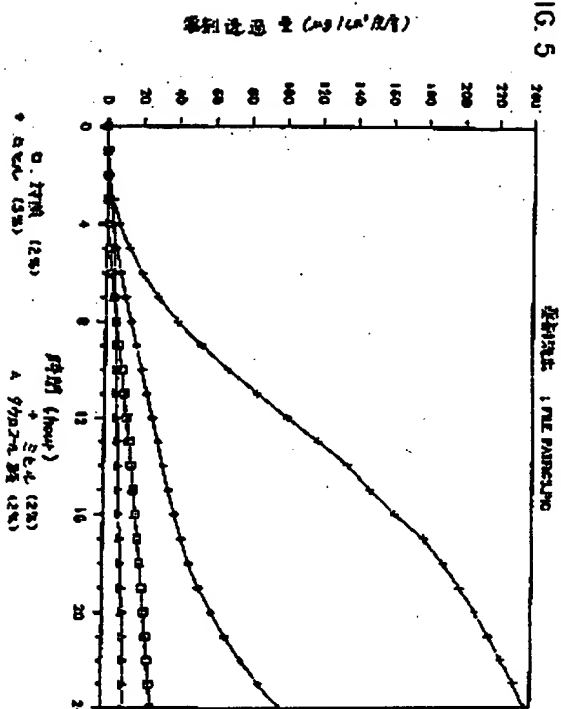
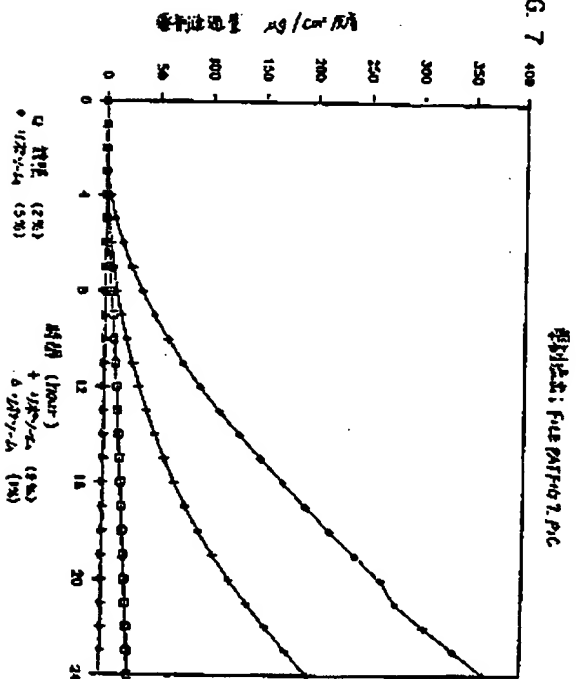


FIG. 7







**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

### **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**